



Espacenet

Bibliographic data: EP 0857062 (A2)

METHOD OF PRODUCING MULTI-LAYER MEDICAMENTS IN SOLID FORM FOR ORAL OR RECTAL ADMINISTRATION

Publication date:	1998-08-12
Inventor(s):	BREITENBACH JOERG [DE]; HAERTL AXEL PAUL [DE]; HOFMANN JUERGEN [DE]; ROSENBERG JOERG [DE]; SCHIESSL MICHAEL [DE]; ZETTLER HANS DIETER [DE] +
Applicant(s):	BASF AG [DE] + - international: A61J3/10; A61K31/07; A61K31/167; A61K31/192; A61K31/277; A61K31/355; A61K31/375; A61K31/401; A61K31/4422; A61K31/52; A61K31/522; A61K31/60; A61K9/20; A61K9/24; A61K9/28; (IPC1-7): A61K9/20
Classification:	A61J3/10; A61K31/07; A61K31/167; A61K31/192; A61K31/277; A61K31/355; A61K31/375; A61K31/401; A61K31/4422; A61K31/522; A61K31/616; A61K9/20K4B; A61K9/20P; A61K9/28P; A61K31/52
Application number:	EP19960937214 19961023
Priority number (s):	DE19951039361 19951023; WO1996EP04601 19961023
Also published as:	<ul style="list-style-type: none">EP 0857062 (S1)DE 19539361 (A1)ZA 9608849 (A)US 6120802 (A)PT 857062 (E)more
Cited documents:	WO9110425 (A1) View all

Abstract not available for EP 0857062 (A2)

Abstract of corresponding document: DE 19539361 (A1)

The invention concerns a method of producing multi-layer medicaments in solid form for oral or rectal administration. At least two substances, which each comprise a thermoplastic, pharmacologically acceptable polymer binder which is soluble or can swell in a physiological environment, at least one of the substances comprising a pharmaceutical active substance, are coextruded and the coextruded multi-layer material is shaped to form the desired medicament.



Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets

11) Veröffentlichungsnummer:
11) Publication number:
11) Numéro de publication:

0 857 062

Internationale Anmeldung veröffentlicht durch die
Weltorganisation für geistiges Eigentum unter der Nummer:

WO 97/15293 (art.158 des EPÜ).

International application published by the World
Intellectual Property Organisation under number:

WO 97/15293 (art.158 of the EPC).

Demande internationale publiée par l'Organisation
Mondiale de la Propriété sous le numéro:

WO 97/15293 (art.158 de la CBE).

PCTWELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales BüroINTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICH NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation⁶ : A61K 9/20		A2	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 97/15293
			(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 1. Mai 1997 (01.05.97)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP96/04601		(81) Bestimmungsstaaten: AU, BG, BR, CA, CN, CZ, HU, IL, JP, KR, MX, NO, NZ, PL, RU, SG, SI, SK, TR, UA, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).	
(22) Internationales Anmeldedatum: 23. Oktober 1996 (23.10.96)		Veröffentlicht <i>Ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts.</i>	
(30) Prioritätsdaten: 195 39 361.9 23. Oktober 1995 (23.10.95) DE			
(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): BASF AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; D-67056 Ludwigshafen (DE).			
(72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): BREITENBACH, Jörg [DE/DE]; Hans-Sachs-Ring 7a, D-68199 Mannheim (DE). HÄRTL, Axel, Paul [DE/DE]; Rat-Klingmann-Weg 3, D-67246 Dirmstein (DE). HOFMANN, Jürgen [DE/DE]; Münschbuschweg 30c, D-67069 Ludwigshafen (DE). ROSENBERG, Joerg [DE/DE]; Bruchstrasse 29, D-67158 Ellerstadt (DE). SCHISSL, Michael [DE/DE]; Otto-Hahn-Strasse 11b, D-67454 Haßloch (DE). ZETTLER, Hans, Dieter [DE/DE]; Bückelhaube 23, D-67269 Grünstadt (DE).			
(74) Anwalt: REITSTÖTTER, KINZEBACH & PARTNER; Postfach 86 06 49, D-81633 München (DE).			

(54) Title: METHOD OF PRODUCING MULTI-LAYER MEDICAMENTS IN SOLID FORM FOR ORAL OR RECTAL ADMINISTRATION**(54) Bezeichnung:** VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON MEHRSCHICHTIGEN, FESTEN ARZNEIFORMEN ZUR ORALEN ODER REKTALEN VERABREICHUNG**(57) Abstract**

The invention concerns a method of producing multi-layer medicaments in solid form for oral or rectal administration. At least two substances, which each comprise a thermoplastic, pharmacologically acceptable polymer binder which is soluble or can swell in a physiological environment, at least one of the substances comprising a pharmaceutical active substance, are coextruded and the coextruded multi-layer material is shaped to form the desired medicament.

(57) Zusammenfassung

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung mehrschichtiger, fester Arzneiformen zur oralen oder rektalen Verabreichung, wobei man mindestens zwei Massen, die jeweils ein thermoplastisches, pharmakologisch akzeptables und in physiologischer Umgebung lösliches oder quellbares polymeres Bindemittel umfassen und von denen wenigstens eine einen pharmazeutischen Wirkstoff enthält, koextrudiert und das koextrudierte mehrschichtige Material zu der gewünschten Arzneiform formt.

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AM	Armenien	GB	Vereinigtes Königreich	MX	Mexiko
AT	Österreich	GE	Georgien	NE	Niger
AU	Australien	GN	Guinea	NL	Niederlande
BB	Barbados	GR	Griechenland	NO	Norwegen
BE	Belgien	HU	Ungarn	NZ	Neuseeland
BF	Burkina Faso	IE	Irland	PL	Polen
BG	Bulgarien	IT	Italien	PT	Portugal
BJ	Benin	JP	Japan	RO	Rumänien
BR	Brasilien	KE	Kenya	RU	Russische Föderation
BY	Belarus	KG	Kirgisistan	SD	Sudan
CA	Kanada	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SE	Schweden
CF	Zentrale Afrikanische Republik	KR	Republik Korea	SG	Singapur
CG	Kongo	KZ	Kasachstan	SI	Slowenien
CH	Schweiz	LI	Liechtenstein	SK	Slowakei
CI	Côte d'Ivoire	LK	Sri Lanka	SN	Senegal
CM	Kamerun	LR	Liberia	SZ	Swasiland
CN	China	LK	Litauen	TD	Tschad
CS	Tschechoslowakei	LU	Luxemburg	TG	Togo
CZ	Tschechische Republik	LV	Lettland	TJ	Tadschikistan
DE	Deutschland	MC	Monaco	TT	Trinidad und Tobago
DK	Dänemark	MD	Republik Moldau	UA	Ukraine
EE	Estland	MG	Madagaskar	UG	Uganda
ES	Spanien	ML	Mali	US	Vereinigte Staaten von Amerika
FI	Finnland	MN	Mongolei	UZ	Usbekistan
FR	Frankreich	MR	Mauritanien	VN	Vietnam
GA	Gabon	MW	Malawi		

VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON MEHRSCHICHTIGEN, FESTEN
ARZNEIFORMEN ZUR ORALEN ODER REKTALEN VERABREICHUNG

5 Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von mehrschichtigen, festen Arzneiformen zur oralen oder rektalen Verabreichung sowie die mit dem erfindungsgemäßen Verfahren erhältlich Arzneiformen.

10 Arzneiformen aus mehreren Schichten, beispielsweise Manteltabletten, Mehrschichttabletten, Manteldragees und Mehrschichtdragees, finden immer häufigere Anwendung, beispielsweise um miteinander unverträgliche Wirkstoffe zu kombinieren oder um die Abgabe einer Initial- und Erhaltungsdosis bei Retardarzneiformen zu bewerkstelligen. Die Herstellung derartiger Arzneiformen erfolgt nach klassischen Methoden. So erfolgt die Herstellung von Manteltabletten durch Trockendragierung und die Herstellung von Mehrschichttabletten durch Verpressen von zwei oder mehreren Schichten von Granulaten. Hierfür sind Spezialmaschinen erforderlich, die in ihrer Arbeitsweise den üblichen Rundläufern ähneln, wobei mindestens zwei Füll- und Preßstationen Voraussetzung sind. Diese herkömmlichen Verfahren sind deshalb aufwendig und kostenintensiv.

25 Seit einiger Zeit ist ein Verfahren zur Herstellung von Tabletten bekannt, das im Vergleich zu dem vielstufigen, diskontinuierlichen klassischen Tablettierungsverfahren wesentlich einfacher ist. Es besteht darin, daß man den Wirkstoff in einem polymeren Bindemittel aufnimmt, die wirkstoffhaltige Polymerschmelze extrudiert und den aus dem Extruder austretenden Strang in geeigneter Weise formt, siehe beispielsweise EP-A-240 904 und 240 906.

30

35 Aus der Kunststofftechnik ist die sogenannte Coextrusion bekannt, bei der Schmelzeströme aus mehreren Extrudern in einem Werkzeug so zusammengeführt werden, daß sich der gewünschte Schichtaufbau aus verschiedenen Thermoplasten ergibt. In der Pharmaindustrie

ist der Einsatz der Coextrusion hauptsächlich auf die Herstellung von Verpackungsfolien begrenzt. Darüber hinaus ist die Herstellung von Polymerkapseln und gecoateten Wirkstoffen in Form eines Fischmedikamentes und eines Implantats bekannt:

5

Die WO-A-89/12442 beschreibt eine pharmazeutische Dosierungsform für die Medikation von Fischen. Arzneimittel werden Fischen in der Regel über das Futter verabreicht, d.h. das Arzneimittel wird mit dem Futter vermischt. Dabei bestand das Problem, daß das 10 arzneimittelhaltige Futter aufgrund seines Geschmackes von den Fischen nicht angenommen wurde. Das hatte zur Folge, daß ein großer Teil des arzneimittelhaltigen Futters über längere Zeit im Wasser verblieb, ungenutzt blieb und absinken konnte. Dies führte zu einer unerwünschten Freisetzung des Arzneimittels in das 15 Wasser, was natürlich eine Verschmutzung des Wassers zur Folge hatte.

Zur Lösung dieses Problems schlägt die WO 89/12442 eine durch Coextrusion erhaltene Dosierungsform vor, die aus einer äußeren 20 Schicht besteht, welche eine innere Kammer umgibt. Die äußere Schicht besteht aus einem Stärkederivat, das ein geeignetes tierisches oder pflanzliches Material enthält, um die Dosierungsform den Fischen annehmbar zu machen. Außerdem ist die äußere Schicht für Wasser und den in der inneren Kammer enthaltenen 25 Wirkstoff impermeabel. Die innere Kammer enthält den Wirkstoff in einer viskosen Suspension, welche die Kammer nur teilweise ausfüllt. Dadurch wird ein Luftraum bereitgestellt, welcher der Dosierungsform den nötigen Auftrieb verleiht, damit sie nicht absinkt, sondern im Wasser schwimmt.

30

Die US-A-5,283,187 beschreibt ein Implantat, das als Wirkstoff eine Zellsuspension enthält, welche in eine semipermeable Polymermembran eingeschlossen ist. Die Herstellung des Implantats erfolgt durch Coextrusion der Zellsuspension mit einer Lösung des 35 Polymers in einem geeigneten mit Wasser mischbaren organischen Lösungsmittel. Das Polymer muß so gewählt sein, daß es beim

Extrudieren koaguliert und ein Netzwerk aus Kanälen bildet, so daß die Membran semipermeabel wird.

Die EP-A-303 306 beschreibt ein zylindrisches Implantat, das 5 einen Kern aus einem Ethylen/Vinylacetat-Copolymer mit einem Schmelzindex von mehr als 10 g/10 min und einem Vinylacetatgehalt von mindestens 20 Gew.-% aufweist. Der Kern ist von einer Membran mit einer Dicke von 50 bis 250 μm umgeben, welche ebenfalls aus einem Ethylen/Vinylacetat-Copolymer besteht. Dieses Polymer 10 besitzt allerdings einen Schmelzindex von weniger als 10 g/10 min und einen Vinylacetatgehalt von weniger als 20 Gew.-%. Die Membran dient dazu, die Freisetzung des im Kern enthaltenen Wirkstoffes, ein Kontrazeptivum, so zu regulieren, daß dieses in einer Tagesdosis von 15 bis 30 μg über einen Zeitraum von wenigstens 2 Jahren freigesetzt wird. Das Implantat wird durch Coextrusion 15 der beiden Polymerschichten hergestellt.

Die oben erwähnten Implantate werden parenteral, beispielsweise subkutan, verabreicht. Die äußere Schicht der Implantate ist so 20 beschaffen, daß sie sich in den Körperflüssigkeiten nicht auflöst und das Implantat daher auf einfache Weise wieder aus dem Körper entfernt werden kann.

Demgegenüber bestehen ganz andere Anforderungen an eine oral oder 25 rektal verabreichbare Arzneiform, welche die gezielte Einstellung der gewünschten Freisetzungscharakteristik des Wirkstoffes erlauben soll. Eine derartige Arzneiform soll, im Vergleich zu einem Implantat, den Wirkstoff relativ rasch in der gewünschten Weise und am gewünschten Ort freisetzen und sich zweckmäßigerweise 30 in Körperflüssigkeit auflösen.

Der vorliegenden Erfindung liegt daher die Aufgabe zugrunde, feste, oral oder rektal verabreichbare Arzneiformen sowie ein Verfahren zu ihrer Herstellung zur Verfügung zu stellen, das es 35 erlaubt, die Arzneiform auf einfache und schonende Weise herzustellen und für die gewünschte Freisetzungscharakteristik zu

sorgen.

Überraschenderweise wurde nun gefunden, daß diese Aufgabe durch eine mehrschichtige feste Arzneiform gelöst wird, die durch 5 Coextrusion von zwei Massen aus einem pharmazeutisch akzeptablen thermoplastischen Polymer, von denen wenigstens eine einen pharmazeutischen Wirkstoff enthält, erhältlich ist.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist daher ein Verfahren zur 10 Herstellung mehrschichtiger fester Arzneiformen zur oralen oder rektalen Verabreichung, das dadurch gekennzeichnet ist, daß man mindestens zwei Massen, die jeweils ein thermoplastisches, physiologisch akzeptables und in physiologischer Umgebung lösliches oder quellbares polymeres Bindemittel umfassen und von denen 15 wenigstens eine einen pharmazeutischen Wirkstoff enthält, coextrudiert und das coextrudierte mehrschichtige Material zu der gewünschten Arzneiform formt, sowie die Arzneiformen, die nach diesem Verfahren erhältlich sind.

20 Es zeigt:

Fig. 1 eine schematische Schnittdarstellung der Coextrusion und Formung von Tabletten mit einer Formwalze

25 Fig. 2 eine schematische Schnittdarstellung der Formung von Tabletten mit einer Quetschvorrichtung.

Zu festen Arzneiformen für die orale und rektale Verabreichung zählen insbesondere Tabletten, Dragees, Pastillen und Pellets 30 sowie Suppositorien.

Die erfindungsgemäß hergestellten Arzneiformen sind vorzugsweise so beschaffen, daß die äußere Schicht (die äußeren Schichten) keine Membran darstellt (darstellen), sondern in der Körperflüssigkeit löslich und/oder quellbar ist (sind) und gegebenenfalls 35 eine Schutz- oder Haftschicht darstellt.

Die erfindungsgemäß herstellbaren Arzneiformen umfassen vorzugsweise zwei oder drei Schichten. Sie können in offener oder geschlossener Form vorliegen, insbesondere als offene oder geschlossene Mehrschichttablette.

5

Wenigstens eine der Schichten enthält wenigstens einen pharmazeutischen Wirkstoff. Es ist auch möglich, einen weiteren Wirkstoff in eine andere Schicht aufzunehmen. Dies hat den Vorteil, daß zwei miteinander unverträgliche Wirkstoffe verarbeitet werden können oder daß die Freisetzungskarakteristik des Wirkstoffes gesteuert werden kann. Beispielsweise ist es möglich, eine Initialdosis zur Aufnahme eines Wirkstoffes in eine der äußeren Schichten und eine Erhaltungsdosis durch Aufnahme des Wirkstoffes in die innere(n) Schicht(en) bereitzustellen.

15

Die Dicke der Schichten kann in Abhängigkeit von der gewünschten Freisetzungskarakteristik gewählt werden. Je dicker die Schicht ist, umso länger wird die Freisetzung des Wirkstoffes verzögert, d.h. umso länger hält die Wirkung an.

20

Die erfindungsgemäßen Arzneiformen sind insbesondere geeignet, um das sogenannte Colon-Targeting zu bewerkstelligen. Zu diesem Zweck kann die Freisetzung des Wirkstoffes durch die Wahl entsprechender Materialien zeitlich, pH-abhängig oder enzymabhängig gesteuert werden. Die zeitliche Steuerung kann beispielsweise durch die Dicke einer Schicht und/oder rasch oder langsam sich auflösende Materialien erfolgen. Eine relativ rasche Auflösung erfolgt beispielsweise mit Polyvinylpyrrolidon, eine relativ langsame Auflösung mit Ethylcellulose, Polyacrylaten oder Polymethacrylaten (Eudragit RL, RS).

Die pH-abhängige Steuerung kann durch Verwendung magensaftlöslicher (z.B. Polyvinylpyrrolidon) und/oder magensaftresistenter, darmsaftlöslicher Materialien (z.B. Cellulosephthalate, Polyacrylate oder Methacrylate (Endragit L 30 D oder S)) erfolgen.

Die enzymabhängige Steuerung kann beispielsweise durch Verwendung von Materialien erfolgen, die den Wirkstoff erst unter Einwirkung von Enzymen im Darm freisetzen, wie Galactomannane.

5 Die Herstellung der Arzneiformen erfolgt ausgehend von mindestens zwei separaten Massen (Mischungen), welche jeweils mindestens ein thermoplastisches, pharmakologisch akzeptables polymeres Bindemittel, ggf. einen oder mehrere pharmazeutische Wirkstoffe sowie einen oder mehrere übliche Hilfsstoffe umfassen und welche durch

10 Schmelzen oder Erweichen mindestens einer Komponente teigig bis zähflüssig (thermoplastisch) und daher extrudierbar werden. Die Glasübergangstemperatur der Masse liegt unter der Zersetzungstemperatur aller in der Masse enthaltenen Komponenten. Das Bindemittel soll vorzugsweise in physiologischer Umgebung löslich

15 oder quellbar sein. Beispiele für geeignete Bindemittel sind Polyvinylpyrrolidon (PVP), Copolymerisate von N-Vinylpyrrolidon (NVP) und Vinylestern, insbesondere Vinylacetat, Copolymerisate von Vinylacetat und Crotonsäure, teilverseiftes Polyvinylacetat, Polyvinylalkohol, Polyhydroxyalkylacrylate, Polyhydroxy-

20 alkylmethacrylate, Polyacrylate und Polymethacrylate (Eudragit-Typen), Copolymerisate von Methylmethacrylat und Acrylsäure, Celluloseester, Celluloseether, insbesondere Methylcellulose und Ethylcellulose, Hydroxyalkylcellulosen, insbesondere Hydroxypropylcellulose, Hydroxyalkyl-Alkylcellulosen, insbesondere Hydroxy-

25 propyl-Ethylcellulose, Cellulosephthalate, insbesondere Celluloseacetatphthalat und Hydroxypropylmethylcellulosephthalat, Stärke, Stärkederivate, z.B. Maltodextrine, Zuckeralkohole, wie Mannit oder Palatinose, und Mannane, insbesondere Galactomannane. Die K-Werte (nach H. Fikentscher, Cellulose-Chemie 13 (1932),

30 Seiten 58 bis 64 und 71 und 74) der Polymeren liegen im Bereich von 10 bis 100, vorzugsweise 12 bis 70, insbesondere 12 bis 35, für PVP vorzugsweise bei 12 bis 35, insbesondere bei 12 bis 17.

35 Bevorzugte Bindemittel zur Aufnahme eines Wirkstoffes sind Polyvinylpyrrolidon, Copolymerisate von N-Vinylpyrrolidon und Vinylestern und Hydroxyalkylacrylate.

Bevorzugte Bindemittel für wirkstofffreie Schichten sind in wässrigem Medium oder bei pH < 5 unlösliche Bindemittel, insbesondere Hydroxyalkylcellulosen, Alkylcellulosen, Hydroxyalkyl-Alkylcellulosen, Polyacrylate, Cellulosephthalate, Polylactide und Galactomannane.

Das polymere Bindemittel muß in der Gesamtmasse aller Komponenten im Bereich von 50 bis 180, vorzugsweise 60 bis 130°C erweichen oder schmelzen, so daß die Masse extrudierbar ist. Die 10 Glasübergangstemperatur der Mischung muß daher unter 180°C, vorzugsweise unter 130°C liegen. Erforderlichenfalls wird sie durch übliche pharmakologisch akzeptable weichmachende Hilfsstoffe herabgesetzt, wie langkettige Alkohole, Ethylenglykol, Propylenglykol, Glycerin, Trimethylolpropan, Triethyleneglykol, Zuckeralohole, z.B. Butandiole, Pentanole, wie Pentaerythrit oder Hexanole, Polyethylenglykole, Polypropylenglykole, Polyethylen-propylenglykole, Silicone, aromatische Carbonsäureester (z.B. Dialkylphthalate, Trimellithsäureester, Benzoesäureester, Terephthalsäureester) oder aliphatische Dicarbonsäureester 15 (z.B. Dialkyladipate, Sebacinsäureester, Azelainsäureester, Zitronen- und Weinsäureester) Fettsäureester, wie Glycerinmono-, Glycerindi- oder Glycerintriacetat oder Natriumdiethylsulfosuccinat. Die Konzentration an Weichmacher beträgt im allgemeinen 0,5 bis 15, vorzugsweise 0,5 bis 5 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Masse für die jeweilige Schicht. Vorzugsweise umfaßt 20 die Mischung keinen Weichmacher.

Übliche galenische Hilfsstoffe, deren Gesamtmenge bis zu 100 Gew.-% bezogen auf das Polymerisat, betragen kann, sind z.B.

30 Streckmittel bzw. Füllstoffe, wie Silikate oder Kieselerde, Magnesiumoxid, Aluminiumoxid, Titanoxid, Stearinsäure oder deren Salze, z.B. das Magnesium- oder Kalziumsalz, Methylcellulose, Natrium-Carboxymethylcellulose, Talkum, Saccharose, Lactose, 35 Getreide- oder Maisstärke, Kartoffelmehl, Polyvinylalkohol, insbesondere in einer Konzentration von 0,02 bis 50, vorzugsweise

0,20 bis 20 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Masse für die jeweilige Schicht;

5 Schmiermittel, wie Aluminium- und Calciumstearat, Talcum und Silicone, in einer Konzentration von 0,1 bis 5, vorzugsweise 0,1 bis 3 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Masse für die jeweilige Schicht;

10 Farbstoffe, wie Azofarbstoffe, organische oder anorganische Pigmente oder Farbstoffe natürlicher Herkunft, wobei anorganische Pigmente in einer Konzentration von 0,001 bis 10, vorzugsweise 0,5 bis 3 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Masse für die jeweilige Schicht, bevorzugt sind;

15 Fließmittel, wie tierische oder pflanzliche Fette, insbesondere in hydrierter Form und solche, die bei Raumtemperatur fest sind. Diese Fette haben vorzugsweise einen Schmelzpunkt von 50°C oder höher. Bevorzugt sind Triglyceride der C₁₂-, C₁₄-, C₁₆- und C₁₈-Fettsäuren. Auch Wachse, wie Carnaubawachs, sind brauchbar. Diese 20 Fette und Wachse können vorteilhaft alleine oder zusammen mit Mono- und/oder Diglyceriden oder Phosphatiden, insbesondere Lecithin, zugemischt werden. Die Mono- und Diglyceride stammen vorzugsweise von den oben erwähnten Fettsäuretypen ab. Die Gesamtmenge an Fetten, Wachsen, Mono-, Diglyceriden und/oder 25 Lecithinen beträgt 0,1 bis 30, vorzugsweise 0,1 bis 5 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Masse für die jeweilige Schicht;

30 Stabilisatoren, wie Antioxidanzien, Lichtstabilisatoren, Hydroperoxid-Vernichter, Radikalfänger, Stabilisatoren gegen mikrobiellen Befall.

35 Ferner können Netz-, Konservierungs-, Spreng-, Adsorptions-, Formentrenn- und Treibmittel zugesetzt werden (vgl. z.B. H. Sucker et al. Pharmazeutische Technologie, Thieme-Verlag, Stuttgart 1978).

Unter Hilfsstoffen im Sinne der Erfindung sind auch Substanzen zur Herstellung einer festen Lösung mit dem pharmazeutischen Wirkstoff zu verstehen. Diese Hilfsstoffe sind beispielsweise Pentaerythrit und Pentaerythrit-tetracaetat, Polymere wie z.B.

5 Polyethylen- bzw. Polypropylenoxide und deren Blockcopolymere (Poloxamere), Phosphatide wie Lecithin, Homo- und Copolymere des Vinylpyrrolidons, Tenside wie Polyoxyethylen-40-stearat sowie Zitronen- und Bernsteinsäure, Gallensäuren, Sterine und andere wie z.B. bei J. L. Ford, Pharm. Acta Helv. 61, 69-88 (1986) ange-
10 geben.

Einige Voraussetzung für die Eignung von Hilfsstoffen ist eine ausreichende Temperaturstabilität.

15 Unter pharmazeutischen Wirkstoffen im Sinne der Erfindung sind alle Stoffe mit einer pharmazeutischen Wirkung und möglichst geringen Nebenwirkungen zu verstehen, sofern sie sich unter den Verarbeitungsbedingungen nicht zersetzen. Die Wirkstoffmenge pro Dosiseinheit und die Konzentration können je nach Wirksamkeit und
20 Freisetzungsgeschwindigkeit in weiten Grenzen variieren. Die einzige Bedingung ist, daß sie zur Erzielung der gewünschten Wirkung ausreichen. So kann die Wirkstoffkonzentration im Bereich von 0,1 bis 95, vorzugsweise von 20 bis 80, insbesondere 30 bis 70 Gew.-% liegen. Auch Wirkstoff-Kombinationen, z.B. Ibuprofen/-
25 Coffein, können eingesetzt werden. Wirkstoffe im Sinne der Erfindung sind auch Vitamine und Mineralstoffe, sowie Pflanzenbehandlungsmittel und Insektizide. Zu den Vitaminen gehören die Vitamine der A-Gruppe, der B-Gruppe, worunter neben B₁, B₂, B₆ und B₁₂ sowie Nicotinsäure und Nicotinamid auch Verbindungen mit Vitamin
30 B-Eigenschaften verstanden werden, wie z.B. Adenin, Cholin, Pantothensäure, Biotin, Adenylsäure, Folsäure, Orotsäure, Pangamsäure, Carnitin, p-Aminobenzoësäure, myo-Inosit und Liponsäure, sowie Vitamin C, Vitamine der D-Gruppe, E-Gruppe, F-Gruppe, H-Gruppe, I- und J-Gruppe, K-Gruppe und P-Gruppe. Zu Wirk-
35 stoffen im Sinne der Erfindung gehören auch Peptidtherapeutika.

Das erfindungsgemäße Verfahren ist beispielsweise zur Verarbeitung folgender Wirkstoffe geeignet:

5 Acebutolol, Acetylcystein, Acetylsalicylsäure, Acyclovir, Al-
brazolam, Alfacalcidol, Allantoin, Allopurinol, Ambroxol, Amika-
cin, Amilorid, Aminoessigsäure, Amiodaron, Amitriptylin, Amlodipin,
10 Amoxicillin, Ampicillin, Ascorbinsäure, Aspartam, Astemizol,
Atenolol, Beclomethason, Benserazid, Benzalkonium-Hydrochlorid,
Benzocain, Benzoësäure, Betamethason, Bezafibrat, Biotin, Biperi-
15 den, Bisoprolol, Bromazepam, Bromhexin, Bromocriptin, Budesonid,
Bufexamac, Buflomedil, Buspiron, Coffein, Campher, Captopril,
Carbamazepin, Carbidopa, Carboplatin, Cefachlor, Cefalexin, Cef-
20 atroxil, Cefazolin, Cefixim, Cefotaxim, Ceftazidim, Ceftriaxon,
Cefuroxim, Celedilin, Chloramphenicol, Chlorhexidin, Chlorpheni-
25 ramin, Chlortalidon, Cholin, Cyclosporin, Cilastatin, Cimetidin,
Ciprofloxacin, Cisapride, Cisplatin, Clarithromycin, Clävulansäure,
Clomibramin, Clonazepam, Clonidin, Clotrimazol, Codein,
30 Cholestyramin, Cromoglycinsäure, Cyanocobalamin, Cyproteron,
Desogestrel, Dexamethason, Dexpanthenol, Dextromethorphan, Dex-
tropipoxiphen, Diazepam, Diclofenac, Digoxin, Dihydrocodein,
Dihydroergotamin, Dihydroergotoxin, Diltiazem, Diphenhydramin,
35 Dipyridamol, Dipyrone, Disopyramid, Domperidon, Dopamin, Doxocyclin,
Enalapril, Ephedrin, Epinephrin, Ergocalciferol, Ergotamin,
Erythromycin, Estradiol, Ethinylestradiol, Etoposid, Eucalyptus
Globulus, Famotidin, Felodipin, Fenofibrat, Fenoterol, Fentanyl,
Flavin-Mononucleotid, Fluconazol, Flunarizin, Fluorouracil,
Fluoxetin, Flurbiprofen, Furosemid, Gallopamil, Gemfibrozil,
Gentamicin, Ginkgo Biloba, Glibenclamid, Glipizid, Clozapin,
Glycyrrhiza glabra, Griseofulvin, Guaifenesin, Haloperidol, Hepa-
rin, Hyaluronsäure, Hydrochlorothiazid, Hydrocodon, Hydrocor-
tison, Hydromorphon, Ipratropium-Hydroxid, Ibuprofen, Imipenem,
30 Indomethacin, Iohexol, Iopamidol, Isosorbid-Dinitrat, Isosorbid-
Mononitrat, Isotretinoin, Ketotifen, Ketoconazol, Ketoprofen,
Ketorolac, Labatalon, Lactulose, Lecithin, Levocarnitin, Levodo-
pa, Levoglutamide, Levonorgestrel, Levothyroxin, Lidocain, Lipa-
se, Lipramin, Lisinopril, Loperamid, Lorazepam, Lovastatin, Me-

droxyprogesteron, Menthol, Methotrexat, Methyldopa, Methylprednisolon, Metoclopramid, Metoprolol, Miconazol, Midazolam, Minocyclin, Minoxidil, Misoprostol, Morphin, Multivitamin-Mischungen bzw. -kombinationen und Mineralsalze, N-Methylephedrin, Naftidrofuryl, Naproxen, Neomycin, Nicardipin, Nicergolin, Nicotinamid, Nicotin, Nicotinsäure, Nifedipin, Nimodipin, Nitrazepam, Nitrendipin, Nizatidin, Norethisteron, Norfloxacin, Norgestrel, Nortriptylin, Nystatin, Ofloxacin, Omeprazol, Ondansetron, Pancreatin, Panthenol, Pantothensäure, Paracetamol, Penicillin G, 10 Penicillin V, Phenobarbital, Phenoxifyllin, Phenoxymethylenicillin, Phenylephrin, Phenylpropanolamin, Phenytoin, Piroxicam, Polymyxin B, Povidon-Iod, Pravastatin, Prazepam, Prazosin, Prednisolon, Prednison, Promocriptin, Propafenon, Propranolol, Proxiphyllin, Pseudoephedrin, Pyridoxin, Quinidin, Ramipril, Ranitidin, 15 Reserpin, Retinol, Riboflavin, Rifampicin, Rutosid, Saccharin, Salbutamol, Salcatonin, Salicylsäure, Simvastatin, Somatropin, Sotalol, Spironolacton, Sucralfat, Sulbactam, Sulfamethoxazol, Sulfasalazin, Sulpiridid, Tamoxifen, Tegafur, Teprenon, Terazosin, Terbutalin, Terfenadin, Tetracyclin, Theophyllin, Thiamin, 20 Tiolopidin, Timolol, Tranexamsäure, Tretinoïn, Triamcinolon-Acetonid, Triamteren, Trimethoprim, Troxerutin, Uracil, Valproinsäure, Vancomycin, Verapamil, Vitamin E, Volinsäure, Zidovudin.

Bevorzugte Wirkstoffe sind Ibuprofen (als Racemat, Enantiomer 25 oder angereichertes Enantiomer), Ketoprofen, Flurbiprofen, Acetylsalicylsäure, Verapamil, Paracetamol, Nifedipin oder Captopril.

Im einzelnen kann es zur Ausbildung von festen Lösungen kommen. 30 Der Begriff "feste Lösungen" ist dem Fachmann geläufig, beispielsweise aus der eingangs zitierten Literatur. In festen Lösungen von pharmazeutischen Wirkstoffen in Polymeren liegt der Wirkstoff molekulardispers im Polymer vor.

35 Vor der Koextrusion muß die Masse für jede Schicht der Arzneiform separat zubereitet werden. Zu diesem Zweck werden die Ausgangs-

komponenten lösungsmittelfrei in einem separaten Extruder oder Schmelzebehälter mit nachgeschalteter Zahnradpumpe verarbeitet. Dabei können die Komponenten einzeln oder als Trockenvormischung kontinuierlich (z.B. über Differentialdosierungswaagen) einge-
5 speist werden. In dem Extruder oder Schmelzebehälter erfolgt dann ein Vermischen und/oder Erweichen oder Aufschmelzen der Masse. Wenn man wünscht, einen insbesondere temperaturempfindlichen Wirkstoff einzuarbeiten, so wird dieser zweckmäßigerweise erst nach dem Erweichen oder Aufschmelzen der Masse zugegeben und
10 durch Längs- und Quervermischen im Extruder oder in einem Kneter oder Mischreaktor eingearbeitet und mit der Masse homogenisiert. Für die Zubereitung der Masse ist ein Extruder, insbesondere ein Zweischneckenextruder oder Einschneckenextruder mit Mischabteil, besonders zweckmäßig, da hierbei unter materialspezifisch optimale-
15 len Bedingungen gearbeitet werden kann. Beispielsweise kann für jede Schicht eine unterschiedliche Verarbeitungstemperatur gewählt werden.

Die geschmolzenen oder plastischen Massen aus den einzelnen
20 Extrudern oder anderen Aggregaten werden in ein gemeinsames Koextrusionswerkzeug geführt, ausgeformt und ausgetragen. Die Form der Koextrusionswerkzeuge richtet sich nach der gewünschten Arzneiform. Beispielsweise sind Werkzeuge mit ebenem Austritts- spalt, sogenannte Breitschlitzwerkzeuge, und Werkzeuge mit kreis-
25 ringspaltförmigem Austrittsquerschnitt geeignet. Die Düsenausle- gung erfolgt dabei in Abhängigkeit von dem zur Anwendung kom- menden polymeren Bindemittel und der gewünschten Arzneiform.

Nach dem Austrag aus dem Koextrusionswerkzeug erfolgt eine For-
30 mung zu der gewünschten Arzneiform. Dabei kann eine Vielzahl von Formen je nach Koextrusionswerkzeug und Art der Formung erzeugt werden. Beispielsweise kann man aus einem Strang, der aus einem Breitschlitzwerkzeug austritt und der insbesondere zwei oder drei Schichten aufweist, durch Ausstanzen oder Ausschneiden z.B. mittels Glühdraht, offene Mehrschichttabletten herstellen. Alter-
35 nativ können offene Mehrschichttabletten über ein Werkzeug mit

kreisringspaltförmigem Austrittsquerschnitt über einen Heißabschlag, d.h. durch Zerschneiden bzw. Zerhacken des Stranges unmittelbar nach dem Austritt aus der Düse, oder vorzugsweise über einen Kaltabschlag, d.h. durch Zerschneiden 5 bzw. Zerhacken des Stranges nach zumindest teilweisem Abkühlen, separiert werden.

Geschlossene Arzneiformen, d.h. Arzneiformen, bei denen die wirkstoffhaltige Schicht vollständig von einer wirkstofffreien 10 Schicht umgeben ist, erhält man insbesondere über ein Werkzeug mit kreisringspaltförmigem Austrittsquerschnitt durch Behandlung des Stranges in einer geeigneten Quetschvorrichtung, wie sie beispielsweise in den Figuren 1 und 2, die in den nachfolgenden Beispielen erläutert wird, gezeigt ist. Dabei ist es von Vorteil, 15 wenn bei bereits abgekühlter Außenschicht die Innenschicht der Mehrschichttablette beim Eintritt in die Quetschvorrichtung noch plastisch verformbar ist. Auf diese Weise lassen sich insbesondere Tabletten, vorzugsweise Oblong-Tabletten, Dragees, Pastillen und Pellets herstellen.

20 Die mehrschichtigen Arzneiformen können in einem nachgeschalteten Verfahrensschritt nach üblichen Methoden rundiert und/oder mit einem Coating versehen werden. Das Rundieren erfolgt vorzugsweise durch Walzen, Bänder und Pressen und das Coating durch Behandlung 25 in Dragierkesseln, Wirbelschicht-, Fließbett- oder Flugschichtapparatur.

Mit dem erfindungsgemäßen Verfahren ist es somit möglich, auf 30 besonders einfache und schonende Weise feste Arzneiformen zur oralen und rektalen Verabreichung herzustellen. Außerdem bietet das Verfahren die Möglichkeit, die gewünschte Freisetzungsscharakteristik durch die Wahl der Arzneiform und des Aufbaus davon und durch die Wahl des polymeren Bindemittels in einem weiten Bereich einzustellen.

35 Die nachfolgenden Beispiele erläutern die Erfindung, ohne sie zu

beschränken.

Beispiel 1

5 Über einen zweiwelligen Extruder (Typ ZSK 25) werden 10 kg/h Hydroxypropylcellulose (Klucel F) kontinuierlich dosiert und aufgeschmolzen. Parallel dazu werden über einen weiteren 2-welligen Extruder (ZSK 30) 30 kg/h Polyvinylpyrrolidon (PVP), das als Wirkstoff 30 Gew.-% Ibuprofen enthält, aufbereitet. Diese
10 Stränge werden so gerührt, daß über eine konzentrische kreisringspaltförmige Koextrusionsdüse ein Strang, bestehend aus einem wirkstoffhaltigen PVP-Kern und einer Klucel-Hülle, unter folgenden Bedingungen extrudiert wird:

15	Extruder ZSK 30:	Extruder ZSK 25:
	Schuß 1: 43°C	Schuß 1: 70°C
	Schuß 2: 57°C	Schuß 2: 120°C
	Schuß 3: 120°C	Schuß 3: 110°C
	Schuß 4: 100°C	Schuß 4: 100°C
20	Schuß 5: 100°C	Schuß 5: 100°C
	Kopf : 100°C	Kopf : 110°C
	Düse : 100°C	Düse : 100°C

25 Dieser Strang wird dann über die in den Figuren 1 und 2 gezeigte Abquetschvorrichtung in geschlossene Oblong-Tabletten separiert. In Figur 1 ist die Koextrusionsdüse mit 1 bezeichnet. Der aus der Düse austretende Strang 2 (die einzelnen Schichten sind in der Figur nicht gezeigt) wird in einen Kalander mit zwei gegenläufig rotierenden Formwalzen 3 geführt. Die Formwalzen weisen Vertiefungen 5 auf, welche durch Stege 6 getrennt sind. Der Abstand der Formwalzen 3 ist so gewählt, daß sie einander an einer Linie auf einem der Stege 6 berühren oder daß lediglich ein sehr geringer Abstand besteht. Die Form der Vertiefungen 5 ist in einem weiten Bereich wählbar, so daß auf diese Weise zahlreiche Arzneiformen
30 hergestellt werden können.

35

Der aus der Koextrusionsdüse 1 austretende Strang 2 wird in den Vertiefungen 5 aufgenommen und durch die Stege 6 zu einzelnen Arzneiformen separiert. Mit der in Figur 1 gezeigten Vorrichtung erhält man auf diese Weise Oblong-Tabletten 4, die miteinander 5 noch über den Grat 8 verbunden sind.

Alternativ kann das Quetschen mit der in Figur 2 gezeigten Vorrichtung erfolgen. Der aus der Koextrusionsdüse austretende Produktstrang 2 wird in eine Vorrichtung geführt, welche zwei 10 einander gegenüberliegende und den Strang 2 umschließende Quetschbalken 7 aufweist. Die Quetschbalken 7 sind senkrecht zum Strang 2 beweglich (in Fig. 2 durch die Pfeile angedeutet) und weisen einander gegenüberliegende Vertiefungen, entsprechend den Vertiefungen auf den Kallanderwalzen 3 in der Figur 1, auf. Um 15 die Arzneiform zu separieren, werden die Quetschbalken 7 in Richtung auf den Strang 2 bewegt, bis sie einander berühren oder einen nur noch sehr geringen Abstand besitzen. Auf diese Weise kommt es zu einer Separierung der Arzneiform, wobei die einzelnen Arzneiformen noch über einen Grat 8 miteinander verbunden sind. 20 Mit der in Figur 2 gezeigten Vorrichtung erhält man ebenfalls geschlossene Oblong-Tabletten.

Die erhaltenen Oblong-Tabletten können in üblicher Weise, beispielsweise in rotierenden Kesseln, entgratet werden.

25

Die Klucel-Außenhülle der erhaltenen Oblong-Tabletten bewirkt eine langsamere Freisetzung des im PVP-Kern dispers verteilten Wirkstoffes.

30

Beispiel 2

Nach den in Beispiel 1 angegebenen Verfahren und mit den dort beschriebenen Materialien, wobei die Hydroxypropylcellulose 5 % Coffein enthält, erhält man Tabletten, die im Kern Ibuprofen und 35 in der Außenschicht Coffein enthalten.

Beispiel 3

Über einen zweiwelligen Extruder (Typ ZSK 25) werden 10 kg/h eines Gemisches aus Hydroxypropylcellulose und Ethylcellulose im Gewichtsverhältnis 8:1 kontinuierlich dosiert und aufgeschmolzen. Parallel dazu werden über einen weiteren zweiwelligen Extruder (ZSK 30) 15 kg/h Polyvinylpyrrolidon, das als Wirkstoff 40 Gew.-% Paracetamol enthält, aufbereitet. In einem dritten Strang werden über eine Zahnrädpumpe 15 kg/h Hydroxypropylcelluloseschmelze, die als Wirkstoff 40 Gew.-% Paracetamol enthält, fördert.

Diese Stränge werden so in eine konzentrische kreisringspaltförmige Koextrusionsdüse geführt, daß ein Strang extrudiert wird, der aus einem Hydroxypropylcellulosekern mit geringer Freisetzungsrates, einer umgebenden Schicht von Polyvinylpyrrolidon hoher Freisetzungsrates und einer Hydroxypropylcellulose/Ethylcellulose-Hülle besteht (die Extrusionsbedingungen sind wie in Beispiel 1 angegeben).

Der extrudierte Strang wird über die in Figur 1 oder Figur 2 gezeigte Abquetschvorrichtung in einzelne geschlossene Tabletten separiert.

Durch die erhaltene Mehrschichttablette kann die Freisetzungskinetik des Wirkstoffes zur Erhöhung der Patientencompliance optimal gesteuert werden.

Beispiel 4

In einem zweiwelligen Extruder (Typ ZSK 30) werden 15 kg/h Polyvinylpyrrolidon, das als Wirkstoff 30 Gew.-% Nifedipin enthält, aufbereitet. In einem weiteren Strang werden parallel dazu über eine Zahnrädpumpe 15 kg/h Hydroxypropylcelluloseschmelze, die als Wirkstoff 40 Gew.-% Nifedipin enthält, gefördert.

Die beiden Stränge werden so über eine Breitschlitzdüse (3 Schlitze) geführt, daß eine Masse mit Sandwichstruktur extrudiert wird, die aus einer Hydroxypropylcelluloseschicht mit geringer Freisetzungsrage, die auf beiden Seiten von einer Polyvinylpyrrolidonschicht mit hoher Freisetzungsrage umgeben ist, besteht (Extrusionsbedingungen wie in Beispiel 1 angegeben).

Der extrudierte Strang wird über eine Ausstanzvorrichtung in offene Mehrschichttabletten separiert.

10

In einem anschließenden Verfahrensschritt können die erhaltenen offenen Mehrschichttabletten in einem Dragierkessel mit einem Acrylsäurecopolymer umhüllt werden.

15 Durch die Sandwichstruktur der Mehrschichttablette kann die Freisetzungskinetik des Wirkstoffes zur Erhöhung der Patientencompliance optimal gesteuert werden.

Beispiel 5

20

Man erzeugt nach dem in Beispiel 1 angegebenen Verfahren und mit den dort angegebenen Materialien einen Strang, der über eine geeignete Kaltabschlagvorrichtung in offene Mehrschichttabletten separiert wird. Die Klucel-Außenhülle bewirkt eine langsamere 25 Freisetzung des im PVP-Kern dispers verteilten Wirkstoffes.

Beispiel 6

Mit den in Beispiel 3 beschriebenen Materialien und nach den dort 30 beschriebenen Verfahren erzeugt man einen Strang aus einem Hydroxypropylcellulose-Kern geringer Freisetzungsrage, einer umgebenden Schicht von Polyvinylpyrrolidon mit hoher Freisetzungsrage und einer äußeren Schicht aus Hydroxypropylcellulose/Ethylcellulose. Dieser Strang wird über eine Kaltabschlagvorrichtung in 35 einzelne offene Mehrschichttabletten separiert.

Durch diese Anordnung der Mehrschichttablette kann die Freisetzungskinetik zur Erhöhung der Patientencompliance optimal gesteuert werden.

5

Beispiel 7

Über einen zweiwelligen Extruder (Typ ZSK 25) werden 10 kg/h Polylactid kontinuierlich dosiert und aufgeschmolzen. Parallel dazu werden in einem weiteren zweiwelligen Extruder (Typ ZSK 30) 10 30 kg/h Polyvinylpyrrolidon, das als Wirkstoff 40 Gew.-% Ibuprofen enthält, aufbereitet. Die beiden Stränge werden über eine kreisringspaltförmige Koextrusionsdüse so geführt, daß man einen Strang erhält, der aus einem wirkstoffhaltigen PVP-Kern und einer Polylactid-Hülle besteht (Estrusionsbedingungen wie in Beispiel 1 angegeben).

Dieser Strang wird über eine Kaltabschlagvorrichtung in einzelne offene Mehrschichttabletten separiert.

20 Die Polylactidhülle ist hydrolysestabil und kann sowohl enzymatisch als auch hydrolytisch zersetzt werden, so daß der Wirkstoff aus der Kernmatrix freigesetzt werden kann.

Beispiel 8

25

Über einen zweiwelligen Extruder (ZSK 25) werden 10 kg/h Vinylpyrrolidon/Vinylacetat (6:4)-Copolymer (30 Gew.-%) mit 40 Gew.-% Mannit und 30 Gew.-% Verapamil aufgeschmolzen. Parallel dazu werden über einen weiteren zweiwelligen Extruder (ZSK 30) 30 kg/h 30 Hydroxypropylcellulose, die als Wirkstoff 30 Gew.-% Verapamil enthält, aufbereitet. Die beiden Stränge werden über eine kreisringspaltförmige Koextrusionsdüse unter den in Beispiel 1 genannten Bedingungen extrudiert. Die Ausformung zu Tabletten erfolgt mit der in Figur 2 gezeigten Vorrichtung nach der in Beispiel 1 35 angegebenen Methode. Die Tabletten bestehen aus einem wirkstoffhaltigen Hydroxypropylcellulosekern und einer Vinylpyrrolidon/-

Vinylacetat-Copolymer-Mannithüllé.

5

Beispiel 9

Nach dem in Beispiel 2 angegebenen Verfahren werden Tabletten
10 hergestellt, die einen Hydroxypropylcellulose-Kern (niedrig
substituierte Hydroxypropylcellulose, Typ LH 31) mit Vitamin A
und E und eine Hydroxypropylcellulose-Hülle (Klucel F) mit Vi-
tamin C besitzen.

15

P a t e n t a n s p r ü c h e

1. Verfahren zur Herstellung mehrschichtiger, fester Arzneiformen zur oralen oder rektalen Verabreichung, dadurch gekennzeichnet, daß man mindestens zwei Massen, die jeweils ein thermoplastisches, pharmakologisch akzeptables und in physiologischer Umgebung lösliches oder quellbares polymeres Bindemittel umfassen und von denen wenigstens eine einen pharmazeutischen Wirkstoff enthält, koextrudiert und das koextrudierte mehrschichtige Material zu der gewünschten Arzneiform formt.
2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das polymere Bindemittel für eine wirkstofffreie Schicht ausgewählt ist unter Hydroxyalkylcellulosen, Alkylcellulosen, Hydroxyalkyl-Alkylcellulosen, Cellulosephthalaten, Polyacrylaten, Galactomannanen und Polylactiden.
3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß das polymere Bindemittel für eine wirkstoffhaltige Schicht ausgewählt ist unter Polyvinylpyrrolidonen, Copolymerisaten von N-Vinylpyrrolidon und Vinylestern und Hydroxyalkylacrylaten.
4. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß man einen Wirkstoff verwendet, der ausgewählt ist unter Ibuprofen, Ketoprofen, Flurbiprofen, Acetylsalicylsäure, Verapamil, Paracetamol, Nifedipin, Coffein, Captopril und Vitaminen oder Mischungen von zwei oder mehreren dieser Wirkstoffe.
5. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß man zur Herstellung geschlossener Arzneiformen die Koextrusion mit einer konzentrischen kreisringspaltförmigen Koextrusionsdüse und die Formung in einem Formkalander oder durch Heiß- oder Kaltabschlag durchführt.

6. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß man zur Herstellung offener Arzneiformen, insbesondere offener Mehrschichttabletten, die Koextrusion unter Verwendung einer Breitschlitzdüse und die Formung durch Ausstanzen durchführt.
5
7. Verfahren nach Anspruch 5 oder 6, dadurch gekennzeichnet, daß man als polymeres Bindemittel für die Außenschicht(en) Hydroxypropyl-Cellulose und für die Innenschicht bzw. den Kern Polyvinylpyrrolidon verwendet.
10
8. Verfahren nach einem der Ansprüche 5 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß man als Wirkstoff Ibuprofen alleine oder Ibuprofen/Coffein oder die Vitamine A, C, E verwendet, wobei sich das Ibuprofen bzw. die Vitamine A und E im Kern und das Coffein bzw. das Vitamin C in der Außenschicht befinden.
15
9. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, daß man die mehrschichtigen Arzneiformen in einem anschließenden Verfahrensschritt rundiert und/oder mit einem Coating versieht.
20
10. Mehrschichtige feste Arzneiform zur oralen oder rektalen Verabreichung, erhältlich nach einem Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1 bis 9.
25

Fig. 1

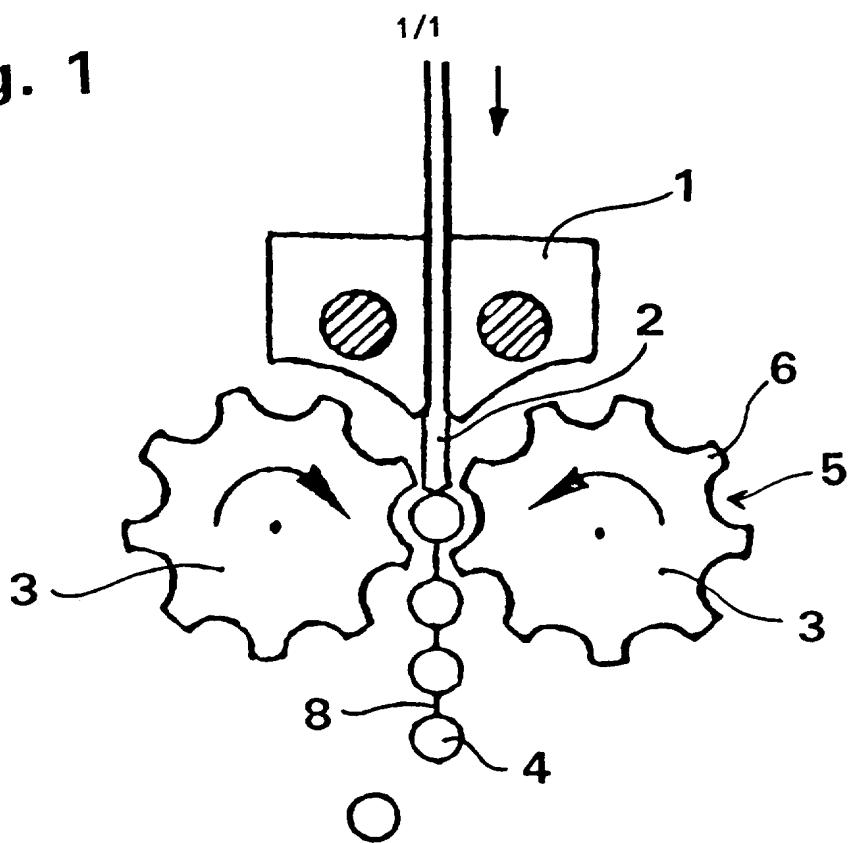
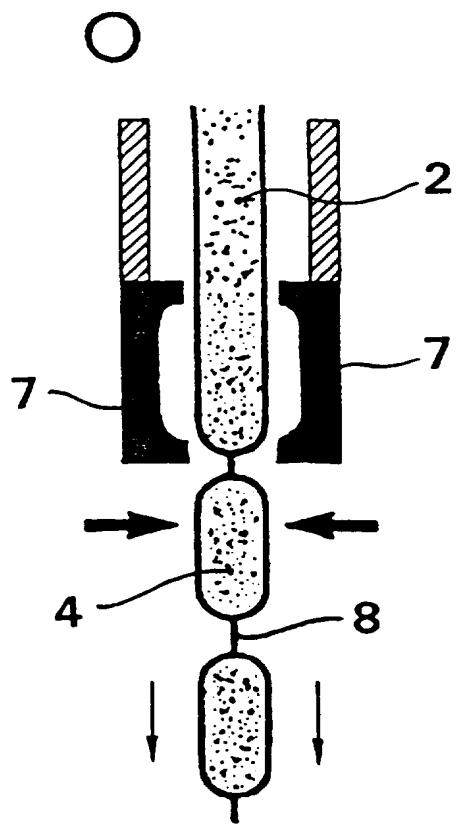


Fig. 2





US006120802A

United States Patent [19]

Breitenbach et al.

[11] Patent Number: **6,120,802**
[45] Date of Patent: **Sep. 19, 2000**

[54] **METHOD OF PRODUCING MULTI-LAYER MEDICAMENTS IN SOLID FORM FOR ORAL OR RECTAL ADMINISTRATION**

[75] Inventors: **Jörg Breitenbach**, Mannheim; **Axel Paul Härtl**, Dirmstein; **Jürgen Hofmann**, Ludwigshafen; **Joerg Rosenberg**, Ellerstadt; **Michael Schiessl**, Hassloch; **Hans Dieter Zettler**, Grünstadt, all of Germany

[73] Assignee: **BASF Aktiengesellschaft**, Ludwigshafen, Germany

[21] Appl. No.: **09/051,544**

[22] PCT Filed: **Oct. 23, 1996**

[86] PCT No.: **PCT/EP96/04601**

§ 371 Date: **Apr. 15, 1998**

§ 102(e) Date: **Apr. 15, 1998**

[87] PCT Pub. No.: **WO97/15293**

PCT Pub. Date: **May 1, 1997**

[30] Foreign Application Priority Data

Oct. 23, 1995 [DE] Germany 195 39 361

[51] Int. Cl.⁷ **A61K 9/20; A61K 9/28; A61K 9/36**

[52] U.S. Cl. **424/464; 424/474; 424/480**

[58] Field of Search 424/464, 465, 424/474; 514/966

[56] References Cited

U.S. PATENT DOCUMENTS

4,801,460	1/1989	Goertz et al. .
4,880,585	11/1989	Klimesch et al. .
5,283,187	2/1994	Aebischer et al. .
5,681,583	10/1997	Conte et al. 424/472

FOREIGN PATENT DOCUMENTS

0061217	9/1982	European Pat. Off. .
303 306	2/1989	European Pat. Off. .
89/12442	12/1989	WIPO .
91/10425	7/1991	WIPO .

Primary Examiner—Thurman K. Page

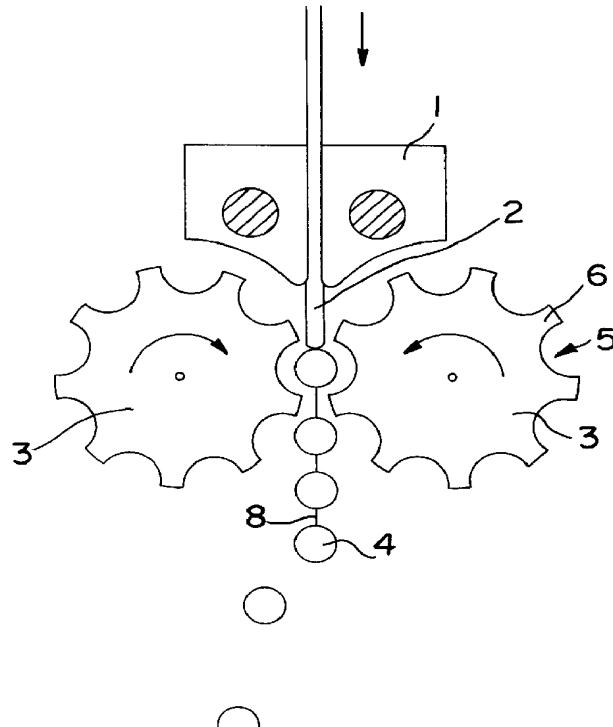
Assistant Examiner—S. Howard

Attorney, Agent, or Firm—Keil & Weinkauf

[57] ABSTRACT

The present invention relates to a process for producing multilayer, solid drug forms for oral or rectal administration, which comprises coextrusion of at least two compositions which in in each case comprise a thermoplastic, pharmaceutically acceptable polymeric binder which is soluble or swellable in a physiological environment, and at least one of which contains a pharmaceutical active ingredient, and shaping the coextruded multilayer material to the required drug form.

10 Claims, 1 Drawing Sheet



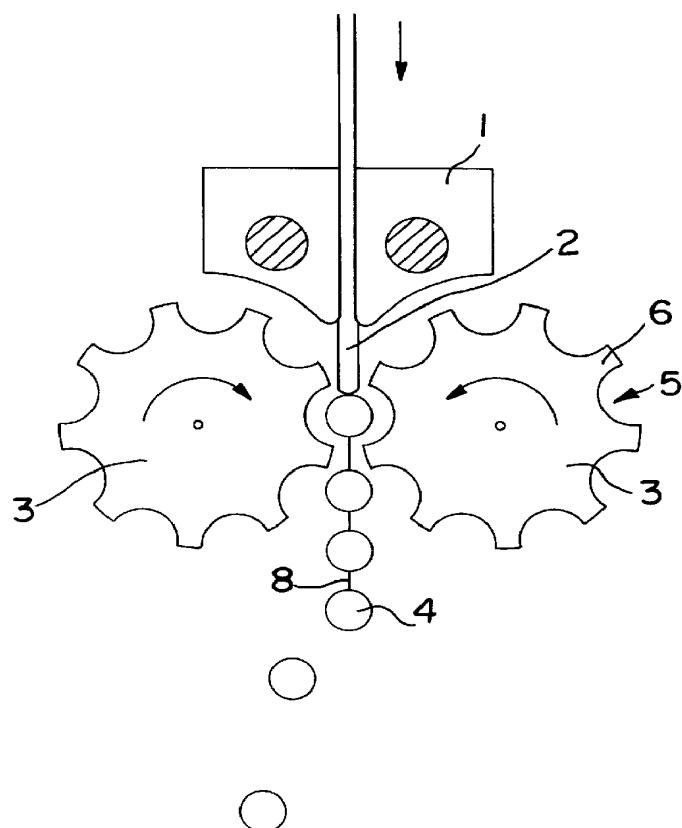


FIG. 1

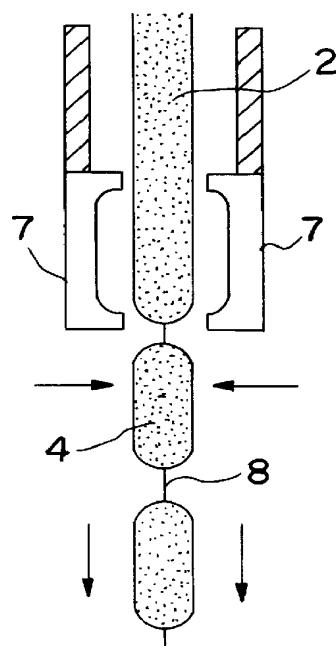


FIG. 2

1

**METHOD OF PRODUCING MULTI-LAYER
MEDICAMENTS IN SOLID FORM FOR
ORAL OR RECTAL ADMINISTRATION**

The present invention relates to a process for producing multilayer, solid drug forms for oral or rectal administration, and to the drug forms obtainable by the process according to the invention.

Drug forms consisting of several layers, for example laminated or multilayer tablets, which may be coated, are increasingly being used, for example in order to combine active ingredients which are incompatible with one another or to bring about release of initial and maintenance doses in the case of controlled-release drug forms. Drug forms of these types are produced by classical methods. Thus, laminated tablets are produced by dry coating, and multilayer tablets are produced by compressing two or more layers of granules. Special machines are required therefor and resemble in their mode of operation the conventional rotary machines, with at least two filling and compressing stations being required. These conventional processes are therefore elaborate and cost-intensive.

A process for producing tablets which is considerably simpler than the classical multistage, batchwise tabletting process has been known for some time. It comprises taking up the active ingredient in a polymeric binder, extruding the polymer melt containing the active ingredient, and shaping the extrudate emerging from the extruder in a suitable manner, see, for example, EP-A-240 904 and 240 906.

Coextrusion is known in plastics technology and entails the melt streams from a plurality of extruders being combined in a mold so that the required layer structure of various thermoplastics results. The use of coextrusion in the drugs industry is mainly confined to the production of packaging films. In addition, the production of polymer capsules and coated active ingredients in the form of a fish medicine and of an implant is known:

WO-A-89/12442 describes a pharmaceutical dosage form for the medication of fish. As a rule, drugs are administered to fish via the feed, i.e. the drug is mixed with the feed. The problem with this was that the drug-containing feed was not accepted by the fish because of its taste. The consequence of this was that a large part of the drug-containing feed remained in the water for a lengthy period, remained unused and could sink. This led to unwanted release of the drug into the water, which naturally led to contamination of the water.

To solve this problem, WO 89/12442 proposes a dosage form which is obtained by coextrusion and which consists of an outer layer which surrounds an inner chamber. The outer layer consists of a starch derivative which contains a suitable animal or vegetable material in order to make the dosage form acceptable to the fish. In addition, the outer layer is impermeable to water and to the active ingredient contained in the inner chamber. The inner chamber contains the active ingredient in a viscous suspension which only partly fills the chamber. This provides an air space which confers on the dosage form the necessary buoyancy for it not to sink but float in the water.

U.S. Pat. No. 5,283,187 describes an implant which comprises as active ingredient a cell suspension which is enclosed in a semipermeable polymer membrane. The implant is produced by coextrusion of the cell suspension with a solution of the polymer in a suitable water-miscible organic solvent. The polymer must be chosen so that it coagulates on extrusion and forms a network of channels so that the membrane becomes semipermeable.

2

EP-A-303 306 describes a cylindrical implant which has a core of an ethylene/vinyl acetate copolymer with a melt flow index of more than 10 g/10 min and a vinyl acetate content of at least 20% by weight. The core is surrounded by a membrane with a thickness of 50 bis 250 μm which likewise consists of an ethylene/vinyl acetate copolymer. This polymer has, however, a melt flow index of less than 10 g/10 min and a vinyl acetate content of less than 20% by weight. The membrane serves to control the release of the active ingredient contained in the core, a contraceptive, in such a way that the latter is released in a daily dose of 15 to 30 μg over a period of at least 2 years. The implant is produced by coextrusion of the two polymer layers.

The abovementioned implants are administered parenterally, for example subcutaneously. The outer layer of the implants is designed so that it does not dissolve in the body fluids, and the implant can therefore be removed again from the body in a simple manner.

The requirements to be met by a drug form which can be administered orally or rectally and which is intended to permit specific adjustment of the required active ingredient release characteristics are quite different from this. A drug form of this type is intended to release the active ingredient relatively rapidly, compared with an implant, in the required manner and at the required site and expediently to dissolve in body fluids.

It is an object of the present invention to provide solid drug forms which can be administered orally or rectally, and a process for producing them, which permits the drug form to be produced in a simple and mild manner, and the required release characteristics to be ensured.

We have found that this object is achieved by a multilayer solid drug form which is obtainable by coextrusion of two compositions of a pharmaceutically acceptable thermoplastic polymer, at least one of which contains a pharmaceutical active ingredient.

The present invention therefore relates to a process for producing multilayer, solid drug forms for oral or rectal administration, which comprises coextrusion of at least two compositions which in each case comprise a thermoplastic, physiologically acceptable polymeric binder which is soluble or swellable in a physiological environment, and at least one of which contains a pharmaceutical active ingredient, and shaping the coextruded multilayer material to the required drug form, and to the drug forms obtainable by this process.

FIG. 1 shows a diagrammatic sectional representation of the coextrusion and shaping of tablets using a molding roll

FIG. 2 shows a diagrammatic sectional representation of the shaping of tablets with a pinch device.

Solid drug forms for oral and rectal administration include, in particular, tablets, coated tablets, pastilles and pellets, and suppositories.

The drug forms produced according to the invention are preferably designed so that the outer layer (the outer layers) is (are) not a membrane but is (are) soluble and/or swellable in the body fluid and, where appropriate, represents a protective or adhesive layer.

The drug forms which can be produced according to the invention preferably comprise two or three layers. They can be in open or closed form, in particular as open or closed multilayer tablet.

At least one of the layers contains at least one pharmaceutical active ingredient. It is also possible for another active ingredient to be accommodated in another layer. This has the advantage that two active ingredients which are incompatible with one another can be processed, or that the

release characteristics of the active ingredient can be controlled. For example, it is possible to provide an initial dose by including an active ingredient in one of the outer layers, and a maintenance dose by including the active ingredient in the inner layer(s).

The thickness of the layers can be chosen depending on the required release characteristics. The delay of release of the active ingredient increases with the thickness of the layer, ie. the effect lasts longer.

The drug forms according to the invention are particularly suitable for bringing about what is called colon targeting. For this purpose, the release of the active ingredient can be controlled in a time-, pH- or enzyme-dependent manner by the choice of appropriate materials. Time-dependent control can be brought about, for example, by the thickness of a layer and/or rapidly or slowly dissolving materials. Relatively rapid dissolving takes place with, for example, polyvinylpyrrolidone, and relatively slow dissolving takes place with ethylcellulose, polyacrylates or polymethacrylates (Eudragit RL, RS).

pH-dependent control can be brought about by using materials which are soluble in gastric fluid (eg. polyvinylpyrrolidone) and/or which are resistant to gastric fluid and soluble in intestinal fluid (eg. cellulose phthalates, polyacrylates or methacrylates (Eudragit L 30 D or S)).

Enzyme-dependent control can be brought about, for example, by using materials which release the active ingredient only on exposure to enzymes in the intestine, such as galactomannans.

The drug forms are produced starting from at least two separate compositions (mixtures) which in each case comprise at least one thermoplastic, pharmacologically acceptable polymeric binder, where appropriate one or more pharmaceutical active ingredients and one or more conventional auxiliaries and which become, due to melting or softening of at least one component, pasty or viscous (thermoplastic) and therefore extrudable. The glass transition temperature of the composition is below the decomposition temperature of all the components present in the composition. The binder should preferably be soluble or swellable in a physiological environment. Examples of suitable binders are polyvinylpyrrolidone (PVP), copolymers of N-vinylpyrrolidone (NVP) and vinyl esters, especially vinyl acetate, copolymers of vinyl acetate and crotonic acid, partially hydrolyzed polyvinyl acetate, polyvinyl alcohol, poly(hydroxyalkyl acrylates), poly(hydroxyalkyl methacrylates), polyacrylates and polymethacrylates (Eudragit types), copolymers of methyl methacrylate and acrylic acid, cellulose esters, cellulose ethers, especially methylcellulose and ethylcellulose, hydroxyalkylcelluloses, especially hydroxypropylcellulose, hydroxyalkylcelluloses, especially hydroxypropylethylcellulose, cellulose phthalates, especially cellulose acetate phthalate and hydroxypropylmethylcellulose phthalate, starch, starch derivatives, eg. maltodextrins, sugar alcohols, such as mannitol or palatinose, and mannans, especially galactomannans. The K values (according to H. Fikentscher, Cellulose-Chemie 13 (1932), 58-64 and 71-74) of the polymers are in the range from 10 to 100, preferably 12 to 70, in particular 12 to 35, and for PVP preferably 12 to 35, in particular 12 to 17.

Preferred binders for accommodating an active ingredient are polyvinylpyrrolidone, copolymers of N-vinylpyrrolidone and vinyl esters, and hydroxyalkyl acrylates.

Preferred binders for layers containing no active ingredient are binders which are insoluble in aqueous medium or

at pH<5, in particular hydroxyalkylcelluloses, alkylcelluloses, hydroxyalkylalkylcelluloses, polyacrylates, cellulose phthalates, polylactides and galactomannans.

The polymeric binder must soften or melt in the complete mixture of all the components in the range from 50 to 180, preferably 60 to 130, °C., so that the composition can be extruded. The glass transition temperature of the mixture must therefore be below 180° C., preferably below 130° C. If necessary, it is reduced by conventional pharmacologically acceptable plasticizing auxiliaries such as long-chain alcohols, ethylene glycol, propylene glycol, glycerol, trimethylolpropane, triethylene glycol, sugar alcohols, eg. butanediols, pentanols, such as pentaerythritol or hexanols, polyethylene glycols, polypropylene glycols, polyethylene/propylene glycols, silicones, aromatic carboxylic esters (eg. dialkyl phthalates, trimellitic esters, benzoic esters, terephthalic esters) or aliphatic dicarboxylic esters (eg. dialkyl adipates, sebacic esters, azelaic esters, citric and tartaric esters), fatty acid esters such as glycerol mono-, di- or triacetate or sodium diethyl sulfosuccinate. The plasticizer concentration is generally from 0.5 to 15, preferably 0.5 bis 5% of the total weight of the composition for the particular layer. The mixture preferably comprises no plasticizer.

Examples of conventional pharmaceutical ancillary substances, whose total amount can be up to 100% of the weight of polymer, are

extenders or bulking agents such as silicates or diatomaceous earth, magnesium oxide, aluminum oxide, titanium oxide, stearic acid or its salts, eg. the magnesium or calcium salt, methylcellulose, sodium carboxymethylcellulose, talc, sucrose, lactose, cereal or corn starch, potato flour, polyvinyl alcohol, especially in a concentration of from 0.02 to 50, preferably 0.20 to 20, % of the total weight of the composition for the particular layer;

lubricants such as aluminum and calcium stearates, talc and silicones, in a concentration of from 0.1 to 5, preferably 0.1 to 3% of the total weight of the composition for the particular layer;

dyes such as azodyes, organic or inorganic pigments or dyes of natural origin with inorganic pigments in a concentration of from 0.001 to 10, preferably 0.5 to 3, % of the total weight of the composition for the particular layer being preferred;

flowability agents such as animal or vegetable fats, especially in hydrogenated form and those which are solid at room temperature. These fats preferably have a melting point of 50° C. or above. Triglycerides of C₁₂, C₁₄, C₁₆ and C₁₈ fatty acids are preferred. Waxes, such as carnauba wax, can also be used. These fats and waxes can advantageously be admixed alone or together with mono- and/or diglycerides or phosphatides, especially lecithin. The mono- and diglycerides are preferably derived from the abovementioned fatty acid types. The total amount of fats, waxes, mono- and diglycerides and/or lecithins is 0.1 to 30, preferably 0.1 to 5, % of the total weight of the composition for the particular layer;

stabilizers such as antioxidants, light stabilizers, hydroperoxide destroyers, radical scavengers, stabilizers against microbial attack.

It is furthermore possible to add wetting agents, preservatives, disintegrants, adsorbents and mold release and blowing agents (cf., for example, H. Sucker et al. Pharmazeutische Technologie, Thieme-Verlag, Stuttgart 1978).

Ancillary substances also mean for the purpose of the invention substances for producing a solid solution with a pharmaceutical active ingredient. Examples of these ancil-

lary substances are pentaerythritol and pentaerythritol tetraacetate, polymers such as polyethylene oxides and polypropylene oxides and their block copolymers (Poloxamers), phosphatides such as lecithin, homo- and copolymers of vinyl pyrrolidone, surfactants such as polyoxyethylene 40 stearate, and citric acid and succinic acid, bile acids, sterols and others as indicated, for example, by J. L. Ford, *Pharm. Acta Helv.* 61, 69-88 (1986).

The only precondition for suitability of ancillary substances is adequate temperature stability.

Pharmaceutical active ingredients means for the purpose of the invention all substances with a pharmaceutical effect and minimal side effects as long as they do not decompose under the processing conditions. The amount of active ingredient per dose unit and the concentration may vary within wide limits depending on the efficacy and release rate. The only condition is that they are sufficient to achieve the required effect. Thus, the active ingredient concentration can be in the range from 0.1 to 95, preferably from 20 to 80, in particular 30 to 70, % by weight. Combinations of active ingredients, e.g. ibuprofen/caffeine, can also be employed. Active ingredients for the purpose of the invention are also vitamins and minerals, and crop treatment agents and insecticides. The vitamins include the vitamins of the A group, of the B group, which means, besides B₁, B₂, B₆ and B₁₂ and nicotinic acid and nicotinamide, also compounds with vitamin B properties such as adenine, choline, pantothenic acid, biotin, adenylic acid, folic acid, orotic acid, pangamic acid, carnitine, p-aminobenzoic acid, myo-inositol and lipoic acid, and vitamin C, vitamins of the D group, E group, F group, H group, I and J groups, K group and P group. Active ingredients for the purpose of the invention also include therapeutic peptides.

The process according to the invention is suitable, for example, for processing the following active ingredients:

acebutolol, acetylcysteine, acetylsalicylic acid, acyclovir, alprazolam, alfacalcidol, allantoin, allopurinol, ambroxol, amikacin, amiloride, aminoacetic acid, amiodarone, amitriptyline, amlodipine, amoxicillin, ampicillin, ascorbic acid, aspartame, astemizole, atenolol, beclomethasone, benserazide, benzalkonium hydrochloride, benzocaine, benzoic acid, betamethasone, bezafibrate, biotin, biperiden, bisoprolol, bromazepam, bromhexine, bromocriptine, budesonide, bufexamac, buflomedil, buspirone, caffeine, camphor, captoril, carbamazepine, carbidopa, carboplatin, cefaclor, cefalexin, cefatroxil, cefazolin, cefixime, cefotaxime, cefazidime, ceftriaxone, cefuroxime, selegiline, chloramphenicol, chlorhexidine, chlorpheniramine, chlortalidone, choline, cyclosporin, cilastatin, cimetidine, ciprofloxacin, cisapride, cisplatin, clarithromycin, clavulanic acid, clomipramine, clonazepam, clonidine, clotrimazole, codeine, cholestyramine, cromoglycic acid, cyanocobalamin, cyproterone, desogestrel, dexamethasone, dexamethasone, dextromethorphan, dextropropoxiphen, diazepam, diclofenac, digoxin, dihydrocodeine, dihydroergotamine, dihydroergotoxin, diltiazem, diphenhydramine, dipyridamole, dipyrone, disopyramide, domperidone, dopamine, doxycycline, enalapril, ephedrine, epinephrine, ergocalciferol, ergotamine, erythromycin, estradiol, ethinylestradiol, etoposide, *Eucalyptus globulus*, famotidine, felodipine, fenofibrate, fenoterol, fentanyl, flavine mononucleotide, fluconazole, flunarizine, fluorouracil, fluoxetine, flurbiprofen, furosemide, gallopamil, gemfibrozil, gentamicin, *Ginkgo biloba*, glibenclamide, glipizide, clozapine, *Glycyrrhiza glabra*, griseofulvin, guaifenesin, haloperidol, heparin, hyaluronic acid, hydrochlorothiazide,

hydrocodone, hydrocortisone, hydromorphone, ipratropium hydroxide, ibuprofen, imipenem, indomethacin, iohexol, iopamidol, isosorbide dinitrate, isosorbide mononitrate, isotretinoin, ketotifen, ketoconazole, ketoprofen, ketorolac, labetalol, lactulose, lecithin, levocarnitine, levodopa, levoglutamide, levonorgestrel, levothyroxine, lidocaine, lipase, imipramine, lisinopril, loperamide, lorazepam, lovastatin, medroxyprogesterone, menthol, methotrexate, methyldopa, methylprednisolone, metoclopramide, metoprolol, miconazole, midazolam, minocycline, minoxidil, misoprostol, morphine, multivitamin mixtures or combinations and mineral salts, N-methylephedrine, naftifon, naproxen, neomycin, nicardipine, nicergoline, nicotinamide, nicotine, nicotinic acid, nifedipine, nimodipine, nitrazepam, nitrendipine, nizatidine, norethisterone, norfloxacin, norgestrel, nortriptyline, nystatin, ofloxacin, omeprazole, ondansetron, pancreatin, panthenol, pantothenic acid, paracetamol, penicillin G, penicillin V, phenobarbital, pentoxyfylline, phenoxymethylpenicillin, phenylephrine, phenylpropanolamine, phentyoin, piroxicam, polymyxin B, povidone iodine, pravastatin, prazepam, prazosin, prednisolone, prednisone, bromocriptine, propafenone, propranolol, proxyphylline, pseudoephedrine, pyridoxine, quinidine, ramipril, ranitidine, reserpine, retinol, riboflavin, rifampicin, rutoside, saccharin, salbutamol, salcatorin, salicylic acid, simvastatin, somatotropin, sotalol, spironolactone, sucralfate, sulbactam, sulfamethoxazole, sulfasalazine, sulpiride, tamoxifen, tegafur, teprenone, terazosin, terbutaline, terfenadine, tetracycline, theophylline, thiamine, ticlopidine, timolol, tranexamatic acid, tretinoin, triamcinolone acetonide, triamterene, trimethoprim, troxerutin, uracil, valproic acid, vancomycin, verapamil, vitamin E, folic acid, zidovudine.

Preferred active ingredients are ibuprofen (as racemate, enantiomer or enriched enantiomer), ketoprofen, flurbiprofen, acetylsalicylic acid, verapamil, paracetamol, nifedipine or captopril.

There may specifically be the formation of solid solutions. The term "solid solutions" is familiar to the skilled worker, for example from the literature cited at the outset. In solid solutions of pharmaceutical active ingredients in polymers, the active ingredient is present in the form of a molecular dispersion in the polymer.

Before the coextrusion, the composition must be prepared separately for each layer of the drug form. For this purpose, the starting components are processed without solvent in a separate extruder or melt container with downstream gear pump. This may entail the components being fed in singly or as dry mixture continuously (e.g. via differential weigh feeders). Then mixing and/or softening or melting of the composition takes place in the extruder or melt container. If it is wished to incorporate in a particular temperature-sensitive active ingredient, this is expediently added only after the softening or melting of the composition and is incorporated by longitudinal and transverse mixing in the extruder or in a kneader or mixing reactor and homogenized with the composition. An extruder, especially a twin screw extruder or single screw extruder with mixing section, is particularly expedient for preparing the composition because this permits operation under conditions which are optimal for the specific material. For example, a different processing temperature can be selected for each layer.

The molten or plastic compositions from the individual extruders or other units are passed into a joint coextrusion die, and extruded. The shape of the coextrusion die depends on the required drug form. For example, dies with a plain die

gap, called slot dies, and dies with an annular slit are suitable. The die design moreover depends on the polymeric binder used and the required drug form.

Shaping to the required drug form takes place downstream of the coextrusion die. It is possible to produce a large number of shapes, depending on the coextrusion die and the type of shaping. For example, open multilayer tablets can be produced from an extrudate from a slot die, which has, in particular, two or three layers, by punching or cutting out, e.g. using an incandescent wire. Alternatively, open multilayer tablets can be separated via a die with an annular slit by cutting or chopping the extrudate immediately after extrusion or, preferably, by cutting or chopping the extrudate after at least partial cooling.

Closed drug forms, i.e. drug forms in which the layer containing active ingredient is completely surrounded by a layer free of active ingredient, are obtained in particular using a die with an annular slit by treating the extrudate in a suitable pinch device as shown, for example, in FIGS. 1 and 2, which is explained in the following examples. It is advantageous in this connection for the inner layer of the multilayer tablet, after the outer layer has cooled, still to be plastically deformable on entry into the pinch device. It is possible in this way to produce, in particular, tablets, preferably oblong tablets, coated tablets, pastilles and pellets.

The multilayer drug forms can be rounded and/or provided with a coating by conventional methods in a downstream step. The rounding is preferably effected by rolls, belts and presses and the coating by treatment in coating pans or fluidized bed apparatus.

It is thus possible with the process according to the invention to produce in a particularly simple and mild manner solid drug forms for oral and rectal administration. In addition, the process provides the possibility of adjusting the required release characteristics in a wide range by the choice of the drug form and the structure thereof and by the choice of the polymeric binder.

The following examples illustrate the invention without restricting it.

EXAMPLE 1

10 kg/h hydroxypropylcellulose (Klucel F) are continuously metered and melted through a twin-screw extruder (ZSK 25 type). In parallel with this, 30 kg/h polyvinylpyrrolidone (PVP) which contains 30% by weight ibuprofen as active ingredient are prepared in another twin-screw extruder (ZSK 30). These extrudates are extruded through a concentric coextrusion die with an annular slit to produce an extrudate consisting of a PVP core containing active ingredient and a Klucel covering, under the following conditions:

ZSK 30 extruder:	ZSK 25 extruder:
Section 1: 43° C.	Section 1: 70° C.
Section 2: 57° C.	Section 2: 120° C.
Section 3: 120° C.	Section 3: 110° C.
Section 4: 100° C.	Section 4: 100° C.
Section 5: 100° C.	Section 5: 100° C.
Head: 100° C.	Head: 110° C.
Die: 100° C.	Die: 100° C.

This extrudate is then separated into closed oblong tablets by the pinch device shown in FIGS. 1 and 2. In FIG. 1, the coextrusion die is identified by 1. The extrudate 2 emerging from the die (the individual layers are not shown in the figure) is passed into a calender with two counter-rotating

molding rolls 3. The molding rolls have depressions 5 which are separated by bars 6. The distance between the molding rolls 3 is chosen so that they contact one another along a line on one of the bars 6 or so that there is only a very small distance. The shape of the depressions 5 can be chosen within a wide range so that numerous drug forms can be produced in this way.

The extrudate 2 emerging from the coextrusion die 1 is received in the depressions 5 and separated into individual drug forms by the bars 6. Using the device shown in FIG. 1, oblong tablets 4 which are still connected by the flash 8 are obtained in this way.

Alternatively, the pinching can take place with the device shown in FIG. 2. The product extrudate 2 emerging from the coextrusion die is passed into a device which has two pinch bars 7 which are mutually opposite and enclose the extrudate 2. The pinch bars 7 can be moved perpendicular to the extrudate 2 (indicated by the arrows in FIG. 2) and have mutually opposite depressions corresponding to the depressions on the calender rolls 3 in FIG. 1. In order to separate the drug form, the pinch bars 7 are moved towards the extrudate 2 until they are in contact with one another or only a very small distance remains. This results in separation of the drug form, although the individual drug forms are still connected by a flash 8. Closed oblong tablets are likewise obtained using the device shown in FIG. 2.

The resulting oblong tablets can be deflashed in a conventional way, for example in rotating pans.

The Klucel outer covering of the resulting oblong tablets results in slower release of the active ingredient dispersed in the PVP core.

EXAMPLE 2

Tablets which contain ibuprofen in the core and caffeine in the outer layer are obtained by the process indicated in Example 1 and using the materials described therein, with the hydroxypropylcellulose containing 5% caffeine.

EXAMPLE 3

10 kg/h of a mixture of hydroxypropylcellulose and ethylcellulose in the ratio 8:1 by weight is continuously metered and melted in a twin-screw extruder (ZSK 25 type). In parallel with this, 15 kg/h polyvinylpyrrolidone which contains 40% by weight paracetamol as active ingredient are prepared in a second twin-screw extruder (ZSK 30). 15 kg/h hydroxypropylcellulose melt which contains 40% by weight paracetamol as active ingredient are conveyed by a gear pump in a third extrudate.

These extrudates are extruded through a concentric annular coextrusion die to produce an extrudate consisting of a hydroxypropylcellulose core with a low release rate, a surrounding layer of polyvinylpyrrolidone with a high release rate and a hydroxypropylcellulose/ethylcellulose covering (the extrusion conditions are as indicated in Example 1).

The extrudate is separated into individual closed tablets by the pinch device shown in FIG. 1 or FIG. 2.

The kinetics of release of the active ingredient can be controlled optimally by the resulting multilayer tablet to increase patient compliance.

EXAMPLE 4

15 kg/h polyvinylpyrrolidone, which contains 30% by weight nifedipine as active ingredient are prepared in a twin-screw extruder (ZSK 30 type). In parallel with this, 15

kg/h hydroxypropylcellulose melt which contains 40% by weight nifedipine as active ingredient are conveyed by a gear pump in another extrudate.

The two extrudates are extruded through a slot die (3 slots) to result in a composition with sandwich structure which consists of a hydroxypropylcellulose layer which has a low release rate and is surrounded on both sides by a polyvinylpyrrolidone layer with a high release rate (extrusion conditions as indicated in Example 1).

The extrudate is separated into open multilayer tablets by a punching device.

In a subsequent step, the resulting open multilayer tablets can be coated with an acrylic acid copolymer in a coating pan.

The kinetics of release of the active ingredient can be controlled optimally by the sandwich structure of the multilayer tablet to increase patient compliance.

EXAMPLE 5

An extrudate is produced by the process indicated in Example 1 and using the material indicated therein and is separated into open multilayer tablets by a suitable cold cut device. The Klucel outer covering results in a slower release of the active ingredient dispersed in the PVP core.

EXAMPLE 6

An extrudate consisting of a hydroxypropylcellulose core with a low release rate, a surrounding layer of polyvinylpyrrolidone with a high release rate and an outer layer of hydroxypropylcellulose/ethylcellulose is produced using the materials described in Example 3 and by the process described therein. This extrudate is separated by a cold cut device into individual open multilayer tablets.

The kinetics of release can be controlled optimally by this arrangement of the multilayer tablet to increase patient compliance.

EXAMPLE 7

10 kg/h polylactide are continuously metered and melted through a twin-screw extruder (ZSK 25 type). In parallel with this, 30 kg/h polyvinylpyrrolidone which contains 40% by weight ibuprofen as active ingredient are prepared in another twin-screw extruder (ZSK 30 type). The two extrudates are extruded through an annular coextrusion die to result in an extrudate which consists of a PVP core containing active ingredient and a polylactide covering (extrusion conditions as indicated in Example 1).

This extrudate is separated in a cold cut device into individual open multilayer tablets.

The polylactide covering is stable to hydrolysis and can be decomposed both enzymatically and by hydrolysis so that the active ingredient can be released from the core matrix.

EXAMPLE 8

10 kg/h vinylpyrrolidone/vinylacetate (6:4) copolymer (30% by weight) with 40% by weight mannitol and 30% by weight verapamil are melted in a twin-screw extruder (ZSK 25). In parallel with this, 30 kg/h hydroxypropylcellulose which contains 30% by weight verapamil as active ingredient are prepared in another twin-screw extruder (ZSK 30).

The two extrudates are extruded through an annular coextrusion die under the conditions specified in Example 1. The shaping to tablets takes place by the method indicated in Example 1 using the device shown in FIG. 2. The tablets consist of a hydroxypropylcellulose core containing active ingredient and a vinylpyrrolidone/vinyl acetate copolymer/mannitol covering.

EXAMPLE 9

10 Tablets which have a hydroxypropylcellulose core (hydroxypropylcellulose with a low degree of substitution, LH 31 type) with vitamin A and E and a hydroxypropylcellulose covering (Klucel F) with vitamin C are produced by the process indicated in Example 2.

We claim:

1. A process for producing multilayer, solid drug forms for oral or rectal administration, which comprises coextrusion of at least two compositions which in each case comprise a thermoplastic, pharmacologically acceptable polymeric binder which is soluble or swellable in a physiological environment, and at least one of which contains a pharmaceutical active ingredient, and shaping the coextruded multilayer material to the required drug form.

2. A process as claimed in claim 1, wherein the polymeric binder for a layer containing no active ingredient is selected from the group consisting of hydroxyalkylcelluloses, alkylcelluloses, hydroxyalkylalkylcelluloses, cellulose phthalates, polyacrylates, galactomannans and polylactides.

3. A process as claimed in claim 1, wherein the polymeric binder for a layer containing active ingredient is selected from the group consisting of polyvinylpyrrolidones, copolymers of N-vinylpyrrolidone and vinyl esters and hydroxyalkyl acrylates.

4. A process as claimed in claim 1, wherein an active ingredient which is selected from the group consisting of ibuprofen, ketoprofen, flurbiprofen, acetylsalicylic acid, verapamil, paracetamol, nifedipine, caffeine, captopril and vitamins or mixtures of two or more of these active ingredients is used.

5. A process as claimed claim 1, wherein to produce closed drug forms the coextrusion is carried out with a concentric annular coextrusion die and the shaping is carried out in a molding calender or by a hot or cold cut method.

6. A process as claimed in claim 1, wherein to produce open drug forms, especially open multilayer tablets, the coextrusion is carried out using a slot die and the shaping is carried out by punching.

7. A process as claimed in claim 5, wherein hydroxypropylcellulose is used as polymeric binder for the outer layer(s), and polyvinylpyrrolidone is used for the inner layer and the core.

8. A process as claimed in claim 5, wherein ibuprofen alone or ibuprofen/caffeine or vitamins A, C, E are used as active ingredient, with the ibuprofen or the vitamins A and E being located in the core and the caffeine or the vitamin C being located in the outer layer.

9. A process as claimed in claim 1, wherein the multilayer drug forms are, in a subsequent step, rounded and/or provided with a coating.

10. A multilayer solid drug form for oral or rectal administration obtainable by a process as claimed in claim 1.

* * * * *